Département de MEDECINE

3eme ANNEE

Biochimie Clinique

UEI 1 : Appareil cardio-vasculaire

Pr RAAF (nraaf@yahoo.fr)

Année Universitaire 2022/2023

BIOMARQUEURS CARDIAQUES

Remerciement
Biochimiste de l'Année
Professeur Raaf Nabil
En Guise de Reconnaissance
de Tous les Efforts
Consentis et Dévouement
Dans Votre Tâche
D'Enseignement Envers Nous Durant
Toutes l'Année Universitaire.
Vous Êtes un Inspirateur.
Promotion des Étudiants
de 2eme Année de Médecine
- Alger - 2022/2021

Introduction :

Emergence Grâce au **développement technologique** de **nouveaux biomarqueurs** dans la prise en charge des **urgences cardiaques**,
particulièrement dans l'infarctus du myocarde et de l'insuffisance cardiaque ces nouvelles molécules permettent d'optimiser l'approche **diagnostique et pronostique** de même qu'elles autorisent **le suivi thérapeutique**.

CAHIER DES CHARGES D'UN BIOMARQUEUR IDEAL

Sensibilité

- Apparition rapide
  - Diagnostic précoce
- Normalisation lente
  - Diagnostic rétrospectif

Cardiospécificité

- Absent des autres tissus
- Non détectable chez le sujet sain

Dosage

- Rapide, Fiable
- Standardisé
- POCT
- pas cher

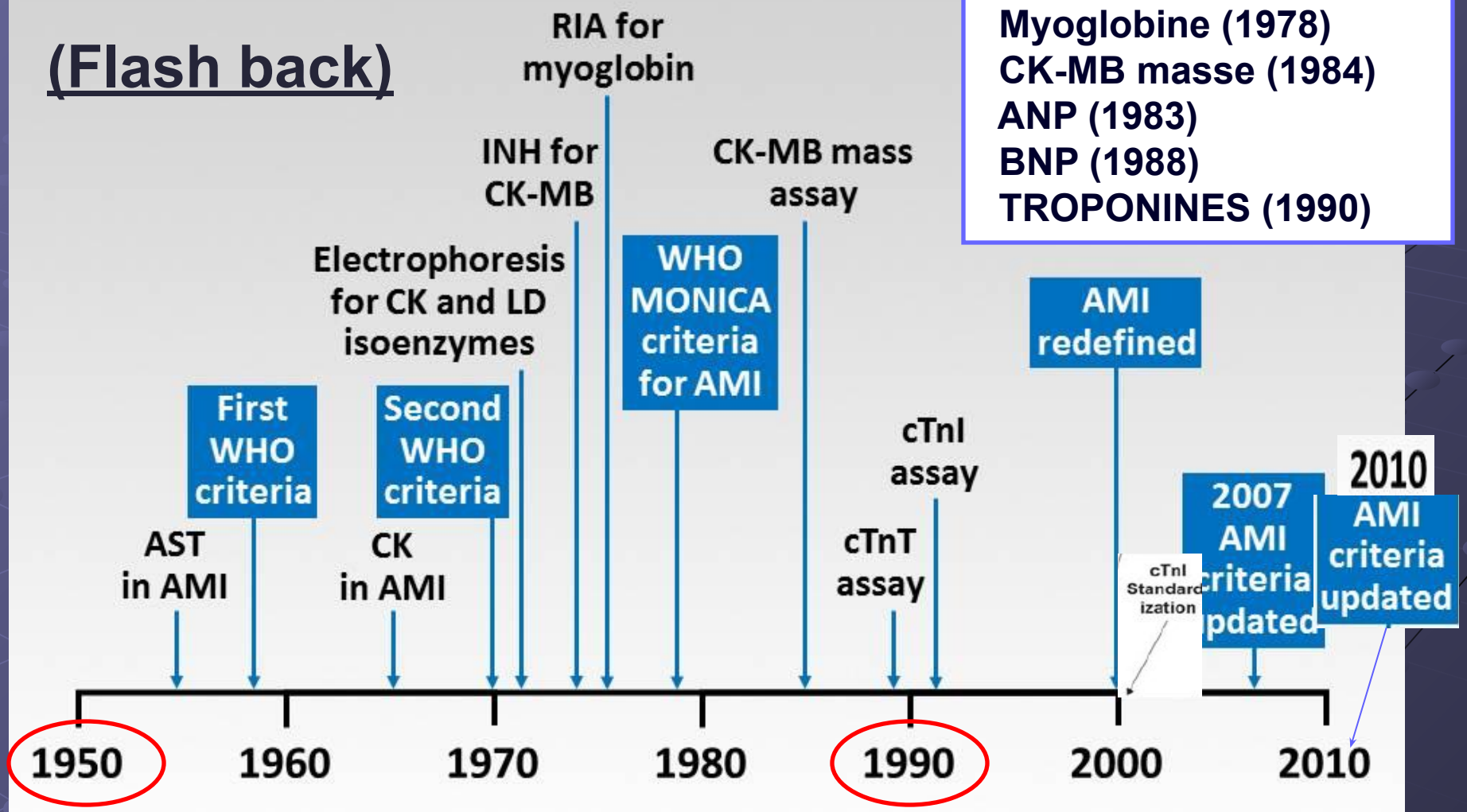
Clinique

gold-standard

- Diagnostic
- Pronostic
- Suivi thérapeutique
- Stratification du risque

Biomarkers and AMI

(Flash back)



- CPK totale (1955)
- LDH (1972)
- CK-MB activité (1976)
- Myoglobine (1978)
- CK-MB masse (1984)
- ANP (1983)
- BNP (1988)
- TROPONINES (1990)

Heart failure

Adapted from Dolci A , Panteghini M. *Clin Chim Acta*. 2006;369:179-187.

the heart.org from WebMD

Medscape EDUCATION

Le syndrome coronaire aigue

SCA : EPIDEMIOLOGIE

représente environ 1/3 des décès dans le monde(maladies cardiovasculaires)

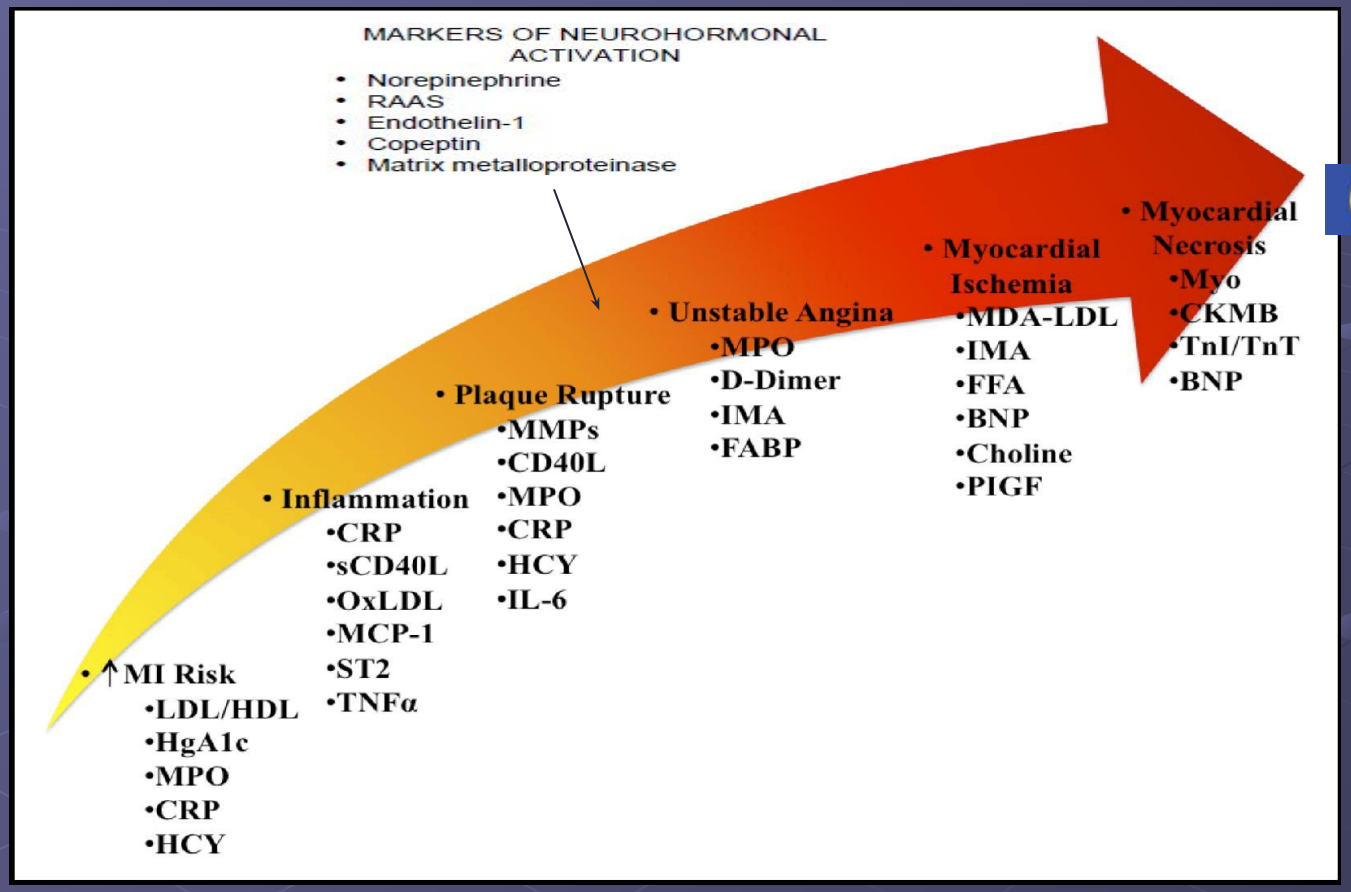
Selon des données OMS, les cardiopathies ischémiques représentent la **1ère cause de mortalité cardiovasculaire**.

La mortalité est essentiellement due à:

* soit a une insuffisance cardiaque,
* ou secondairement à la taille de l'infarctus.

A cette mortalité, il faut ajouter une morbidité importante et le retentissement socio-économique.

Maladie coronaire : un continuum physiopathologique



Chronic Heart Failure (CHF)

MARKERS OF CARDIAC MYOCYTE STRAIN

- BNP
- NT-proBNP
- MR-proANP

TIME is MUSCLE

Alterations of molecular profile

DIAGNOSTIC de SCA

2 signes parmi les 3 suivants:

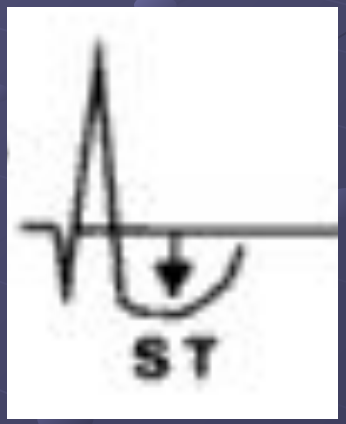
- Précordialgie typique ou symptômes suspects (précordialgie atypique, dyspnée, syndrome vagal, épigastralgie, asthénie)
- Modification dynamique de l'ECG: segment ST ou onde T
- Élévation de la troponine >99^{e} percentiles

ESC 2015

SCA : ▪ CLINIQUE

Si l'un des ces 3 gestes est utilisé par le patient pour décrire la douleur
La probabilité qu'elle soit d'origine cardiaque est de 77 %
B. Med. J.,1995,311: 1660-1661

▪ ECG

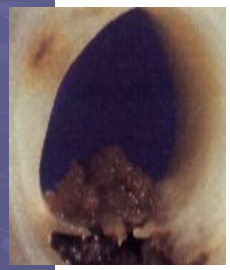


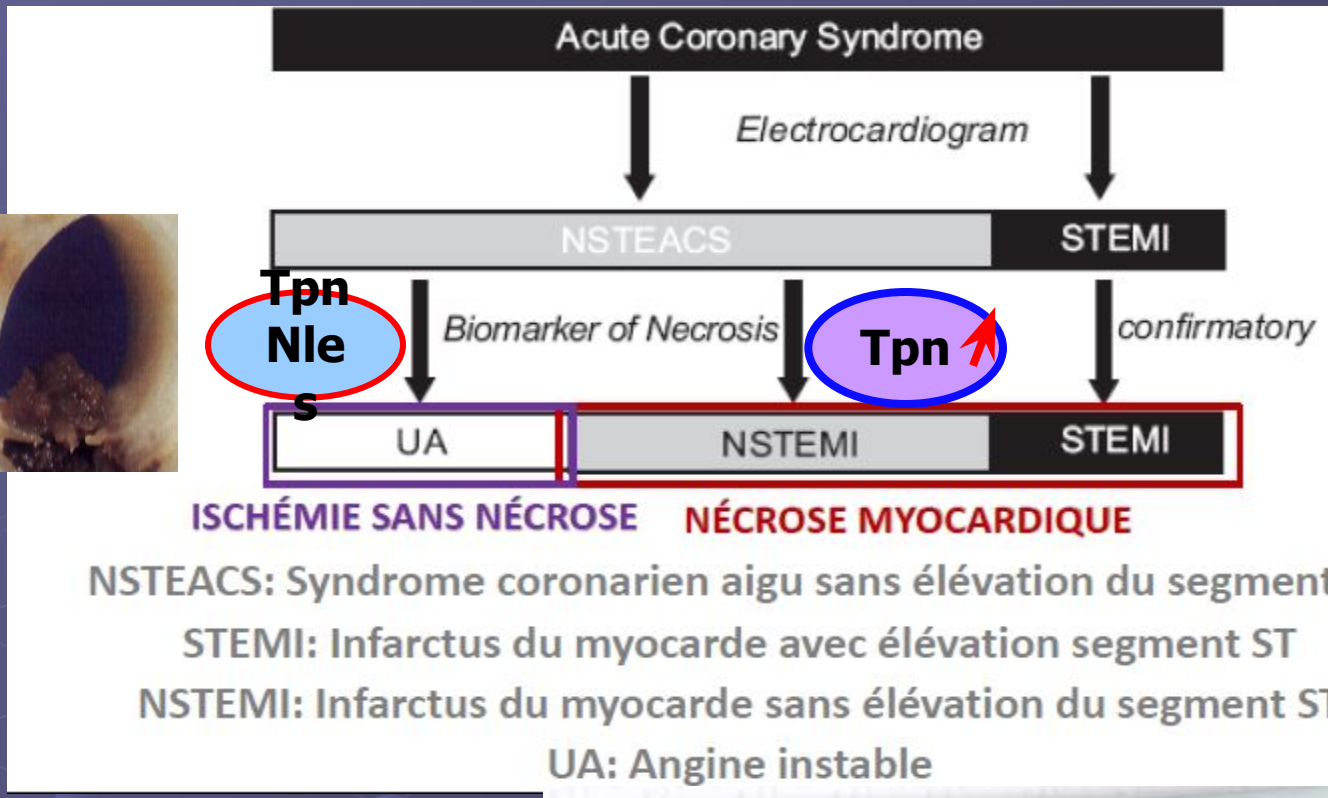
MAIS !!!!!

- ECG **non contributif**
- CLINIQUE **trompeuse**

le manque de performance de ces éléments laisse place au dosage des biomarqueurs.

Troponines dans les SCA





IDM de type 1: rupture d'une plaque d'athérome, ulcération, fissure, avec thrombus intraluminal

IDM de type 2: autres mécanismes conduisant à une inédaquation entre l'apport d'oxygène et les besoins

Roffi M. et al. European Heart Journal 2015

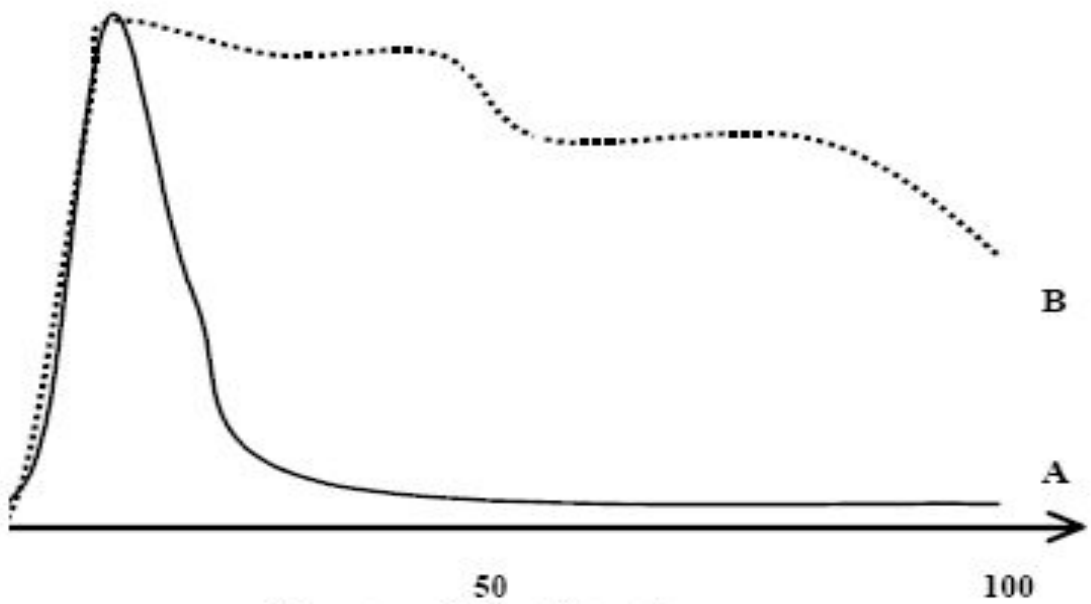
Indications : Troponines (I ou T)

- **Diagnostic :** SCA
  précoce de l'IDM : (en particulier si ECG non contributif et clinique atypique) ,
  exclusion,
  diagnostic ≠ : IDM (Tpn +) / angor instable (Tpn Nle),
  des récidives.
- **Pronostique :**

  * SCA (taille de la nécrose) ,
  * Insuffisance cardiaque : Marqueur du remodelage ,
  * Embolie pulmonaire.

Suivi de la reperfusion :

évaluer le succès d'une thrombolyse/angioplastie
(relargage précoce)



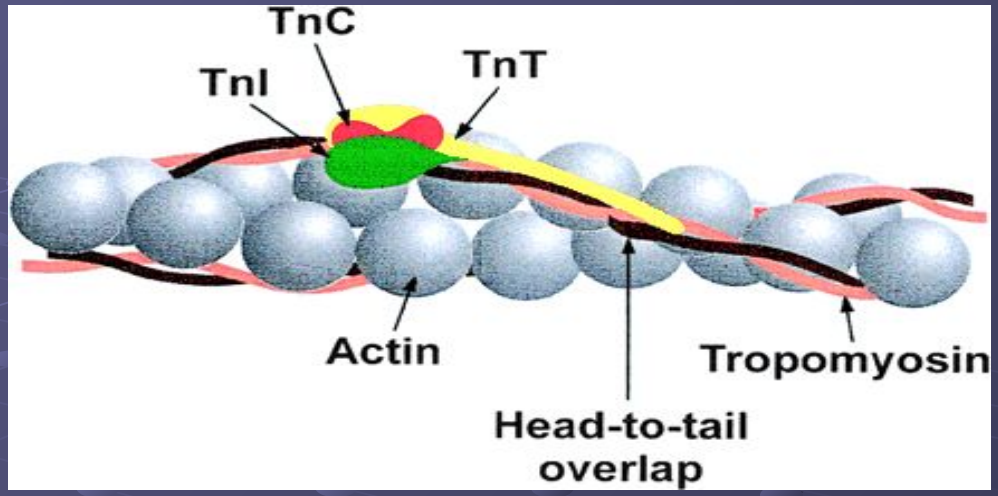
A : réussite de la thrombolyse ; B : échec de la thrombolyse

Figure 5 : Exemples de cinétiques de la troponine post-reperfusion

TROPONINES (1990) : Structure et fonction

3 sous unités I, C et T appartiennent au complexe myofibrillaire troponine-tropomyosine

régule la contraction musculaire en fonction du calcium intracellulaire



	MM (Kda)	pHi	Gènes	Fonction
Tn I	24	9,87	3	inhibitrice
TnT	37	5,1	3	structurale
Tn C	18	4,1	1	liaison Ca2+

ISOFORMES :

Troponine I, 3 isoformes
2 squelettiques, 1 cardiaque avec 40% de différences entre les deux isoformes
Troponine Ic, 210 aa, comporte 31 aa supplémentaires en position N terminale par rapport à la Troponine Is

Troponine T , 3 isoformes.
Foetale, squelettique, et cardiaque
Troponine Tc , 288 aa
90 % d'homologie de structure entre les isoformes musculaires squelettiques et cardiaques
diffère de 11 aa par rapport à l'isoforme troponine Ts

Méthodes de dosage

Le dosage des **troponines** est réalisés sur des automates d'immunoanalyse classique,

*Automates mixtes Biochimie-Immunoanalyse par des techniques immunologiques exemple

immuno electro chimie luminescence (IECL)

*biologie délocalisée : POCT

NT-proBNP

- Durée de la mesure : 12 minutes
- Intervalle de mesure : 60 - 3000 ng/L

D-Dimères

- Durée de la mesure : 8 minutes
- Intervalle de mesure : 0,1 - 4,0 µg/mL

Troponine T

- Durée de la mesure : 12 minutes
- Intervalle de mesure : 0,1 - 2 µg/mL

Myoglobine

- Durée de la mesure : 8 minutes
- Intervalle de mesure : 30 - 700 ng/mL

CKMB

- Durée de la mesure : 12 minutes
- Intervalle de mesure : 1 - 40 ng/mL

L'arrivée des troponines Hs/Us (2008)

TOUT CHANGE MAIS RIEN NE CHANGE !!!!!!!

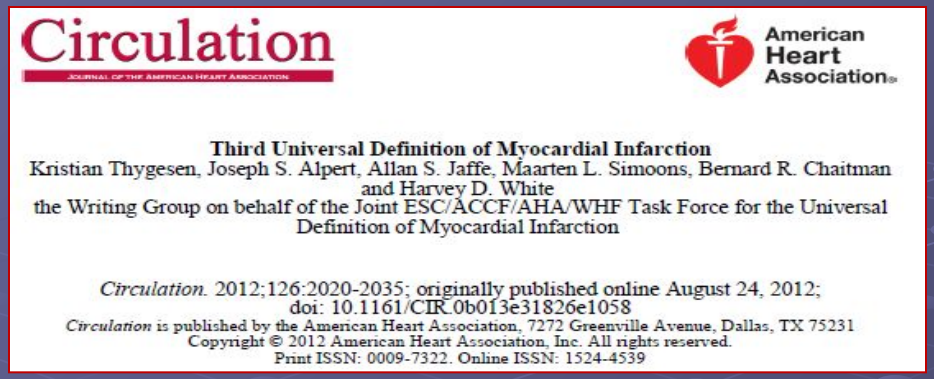
Les avancées technologiques récentes ont permis de diminuer les seuils de détection

La détection est **sensible** **(10 fois plus)**

⇒ Diagnostic d'IDM plus fréquent

(Reclassement de 20-30% d'angor instable en IDM

3ème Définition Universelle de l'IDM 2012



Circulation

JOURNAL OF THE AMERICAN HEART ASSOCIATION

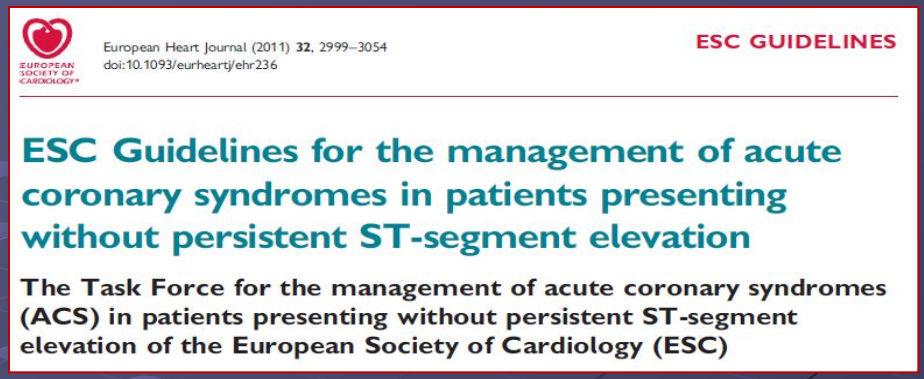
American Heart Association

Third Universal Definition of Myocardial Infarction

Kristian Thygesen, Joseph S. Alpert, Allan S. Jaffe, Maarten L. Simoons, Bernard R. Chaitman and Harvey D. White
the Writing Group on behalf of the Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force for the Universal Definition of Myocardial Infarction

Circulation. 2012;126:2020-2035; originally published online August 24, 2012;
doi: 10.1161/CIR.0b013e31826e1058

Circulation is published by the American Heart Association, 7272 Greenville Avenue, Dallas, TX 75231
Copyright © 2012 American Heart Association, Inc. All rights reserved.
Print ISSN: 0009-7322. Online ISSN: 1524-4539



European Heart Journal (2011) **32**, 2999–3054
doi:10.1093/eurheartj/ehr236

ESC GUIDELINES

ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation

The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC)

Élévation et/ou baisse des biomarqueurs cardiaques (troponines de préférence) avec une valeur > 99è percentile, + au moins 1 des 5 critères suivants :

1. Symptômes d'ischémie myocardique aigue
2. Nouvelles modifications ST / T ou nouveau BBG
3. Apparition d'onde Q de nécrose
4. Preuve de destruction récente de myocarde viable ou trouble récent de la cinétique segmentaire de la paroi myocardique
5. Visualisation d'un thrombus coronaire (angiographie ou autopsie)

Contents lists available at ScienceDirect

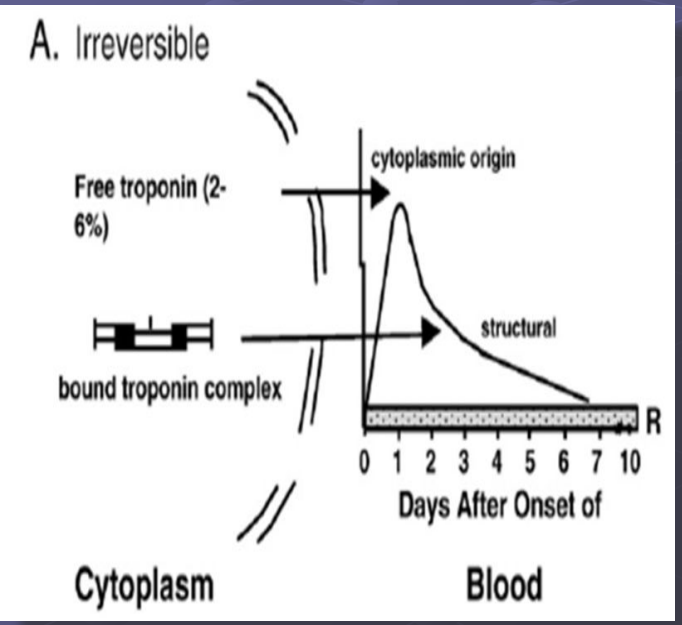
Clinica Chimica Acta

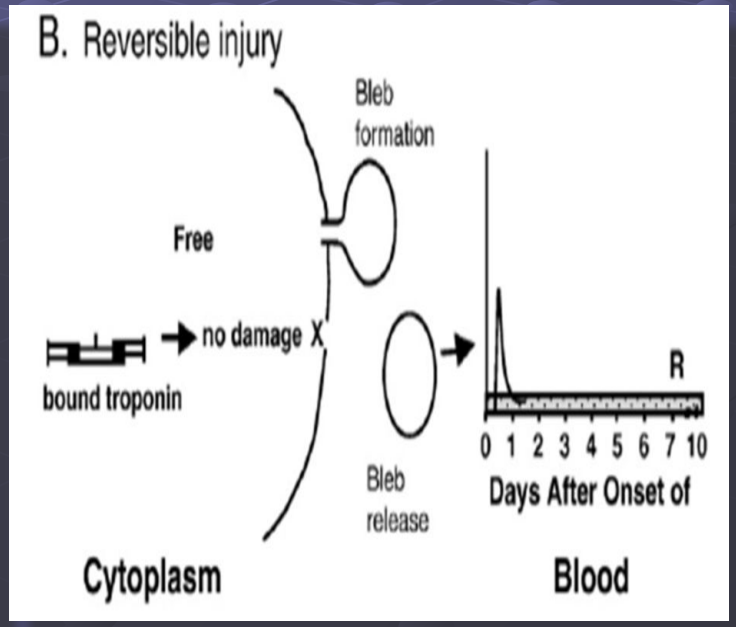
journal homepage: www.elsevier.com/locate/clinchim

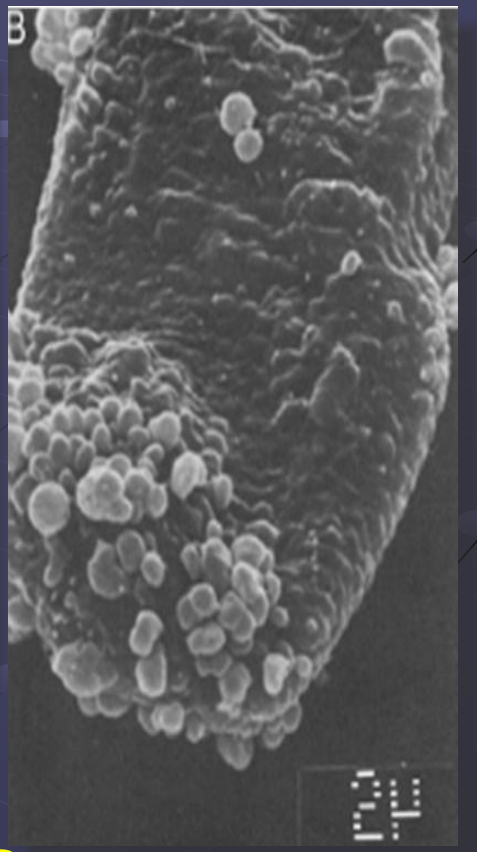
Invited critical review

Cardiac troponin may be released by ischemia alone, without necrosis

Hickman et al. Clin Chim Acta 2010



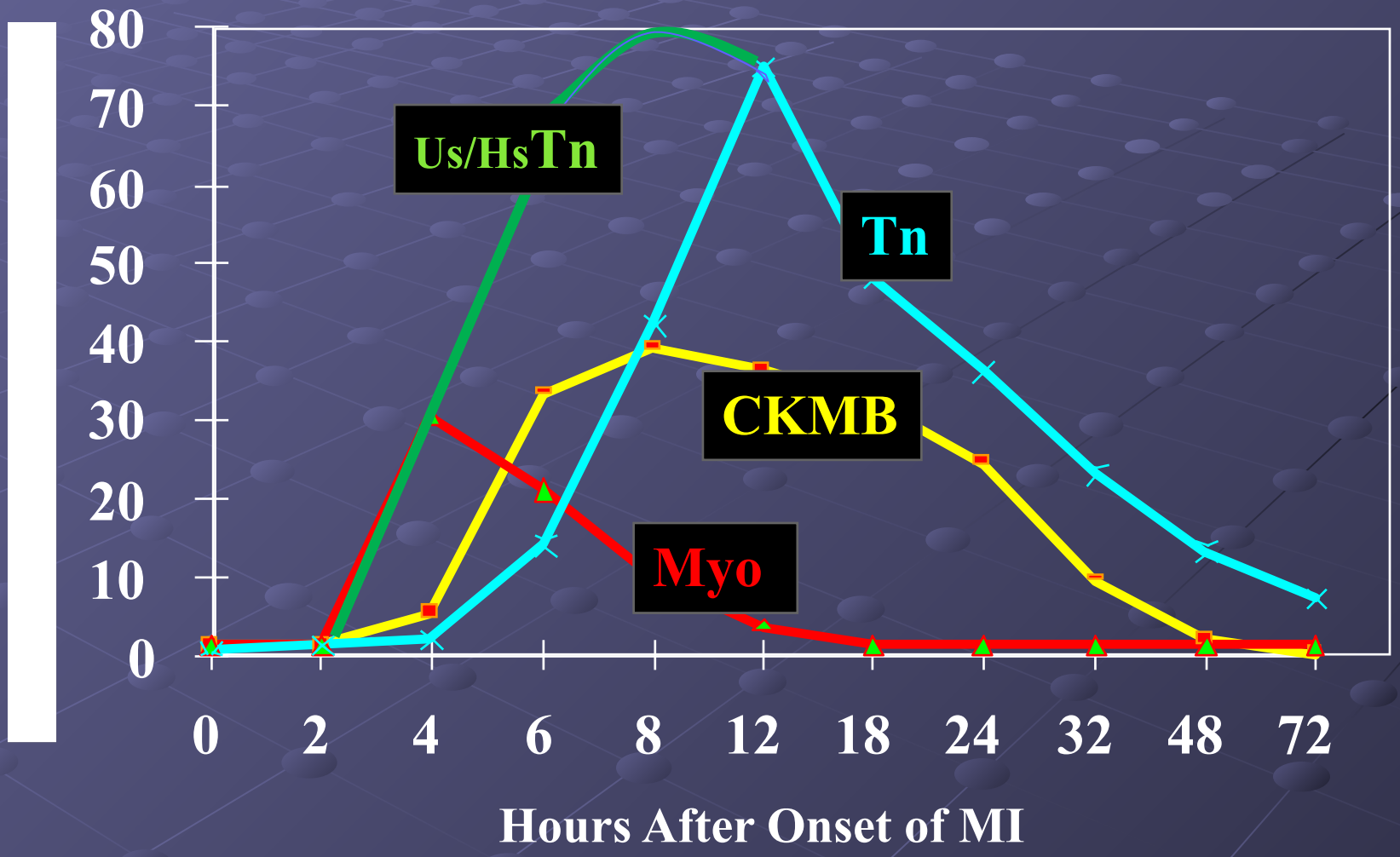




30 mn d'anoxie

Physiopathologie : Troponines Hs/Us *formation de blebs*

CINETIQUE des Troponines Hs/Us



Tachyarrhythmias
Heart failure
Hypertensive emergencies
Critical illness (e.g. shock/ sepsis/ burns)
Myocarditis[a]
Tako-Tsubo cardiomyopathy
Structural heart disease (e.g. aortic stenosis)
Aortic dissection
Pulmonary embolism, pulmonary hypertension
Renal dysfunction and associated cardiac disease
Coronary spasm
Acute neurological event (e.g. stroke or subarachnoid haemorrhage)
Cardiac contusion or cardiac procedures (CABG, PCI, ablation, pacing, cardioversion, or endomyocardial biopsy)
Hypo- and hyperthyroidism
Infiltrative diseases (e.g. amyloidosis, haemochromatosis, sarcoidosis, scleroderma)
Myocardial drug toxicity or poisoning (e.g. doxorubicin, 5-fluorouracil, herceptin, snake venoms)
Extreme endurance efforts
Rhabdomyolysis

Roffi M. et al. European Heart Journal 2015

Elévation des Troponines Hs *en dehors de l'IDM de type 1*

Manque de spécificité

Un gain de sensibilité entraîne une diminution systématique de la spécificité .

Toute élévation de troponine, signe une nécrose myocardique ,
Et n'est pas synonyme de thrombose coronaire ;
Bien que celle-ci en soit la cause la plus fréquente.

Nouvelles recommandations 2011 :

European Heart Journal
doi:10.1093/eurheartj/ehr236

ESC GUIDELINES

ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation

European Heart Journal
doi:10.1093/eurheartj/ehr236

Giannitsis E *et al Clin Chem.* Déc. 2009 - (2) Reichlin *et al N Engl J Med 2009* ; 361 : 858-67
Giannitsis E *et al Clin Chem.* 2010. 134460v1 (accepted)

« cycle troponine » outil biologique de référence pour le diagnostic positif ou d'exclusion IDM.

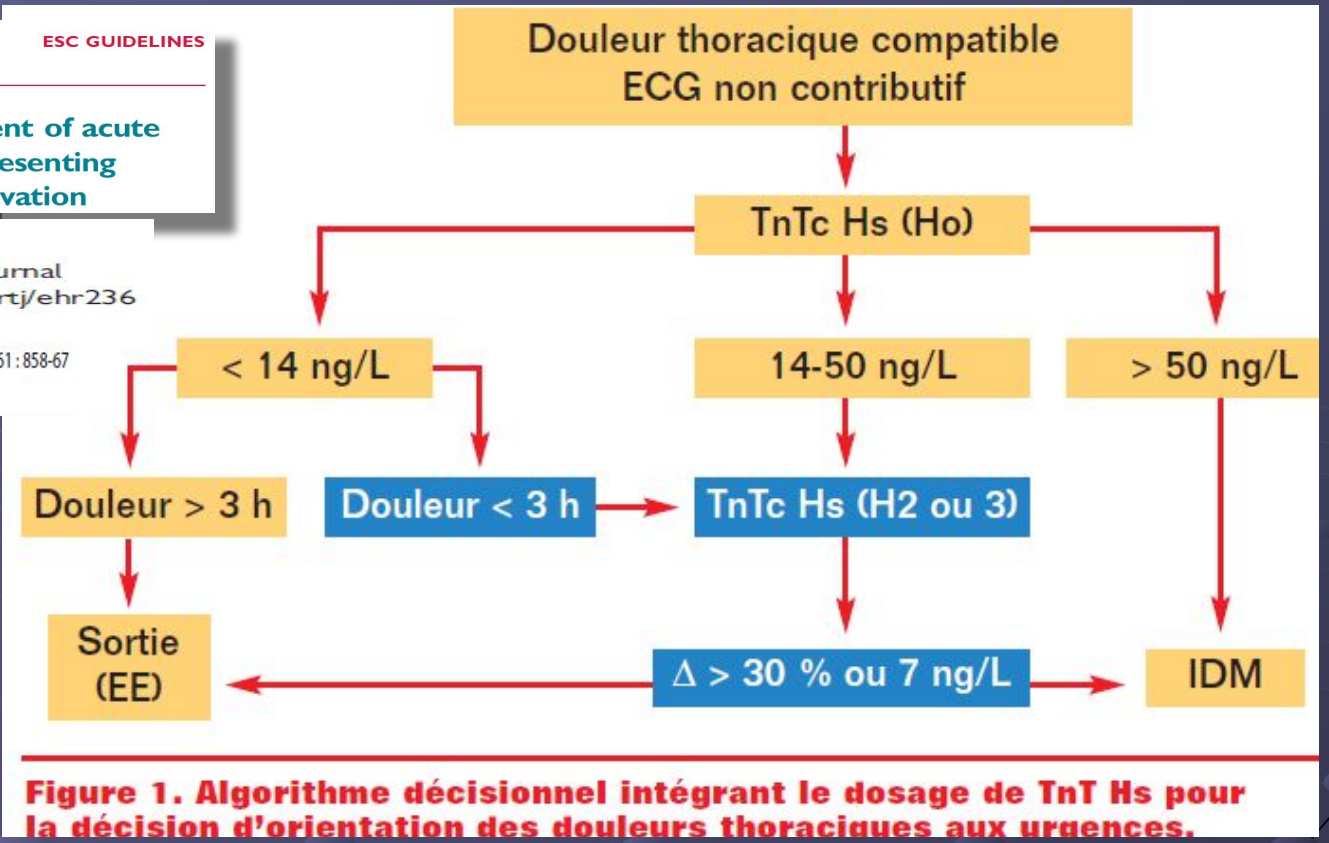
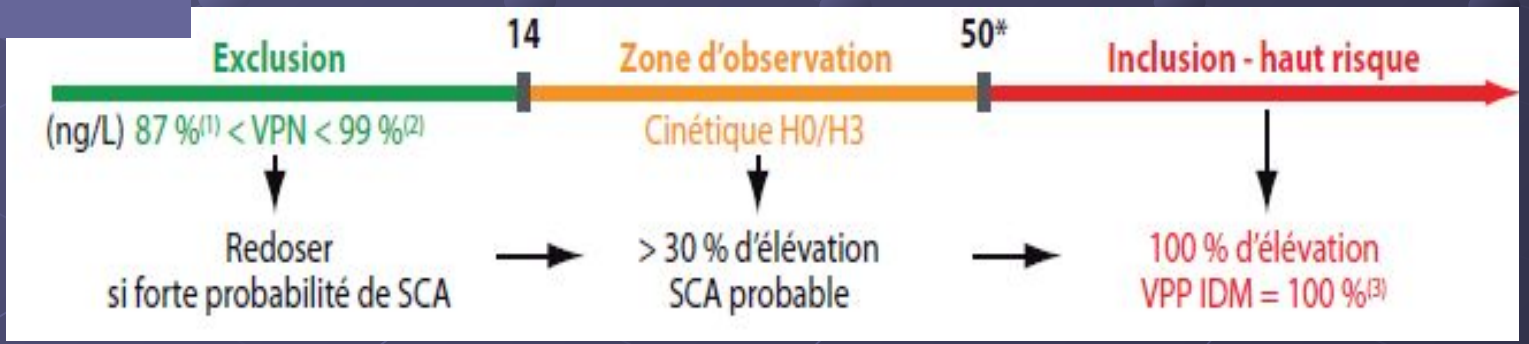


Figure 1. Algorithme décisionnel intégrant le dosage de TnT Hs pour la décision d'orientation des douleurs thoraciques aux urgences.



- **Une cinétique évolutive est en faveur d'un SCA.**
- **Un doublement entre H0 et H3 permet d'affirmer l'IDM.**

Factors That May Influence hs-cTn Assay 99th Percentile

Age – cTn increases with increasing age, especially above 60 y[5]

Gender – Men have higher values than women[3,4,6]

Assay Method – The 99th percentile should be determined for each assay, as assays are not standardized

Venge P, Lindahl B. Cardiac troponin assay classification by both clinical and analytical performance characteristics: a study on outcome prediction. Clin Chem 2013; 59:976-81.

SCA : INTERET PRONOSTIQUE

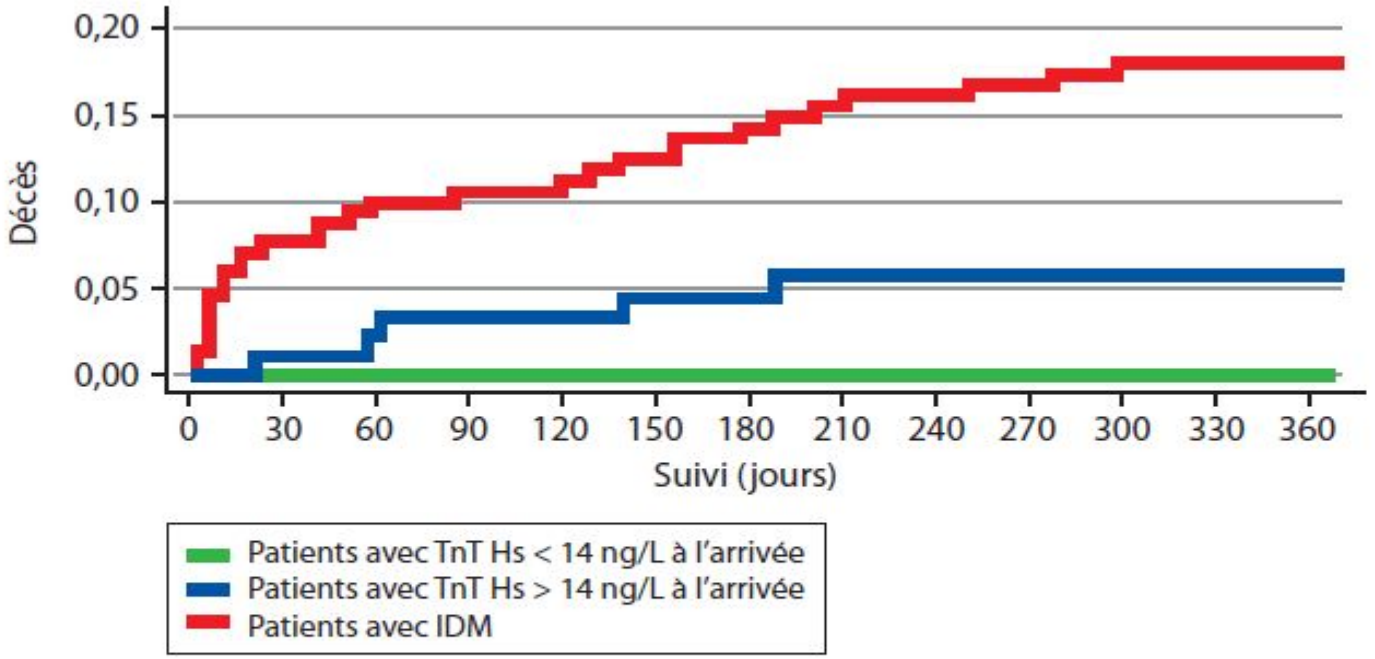
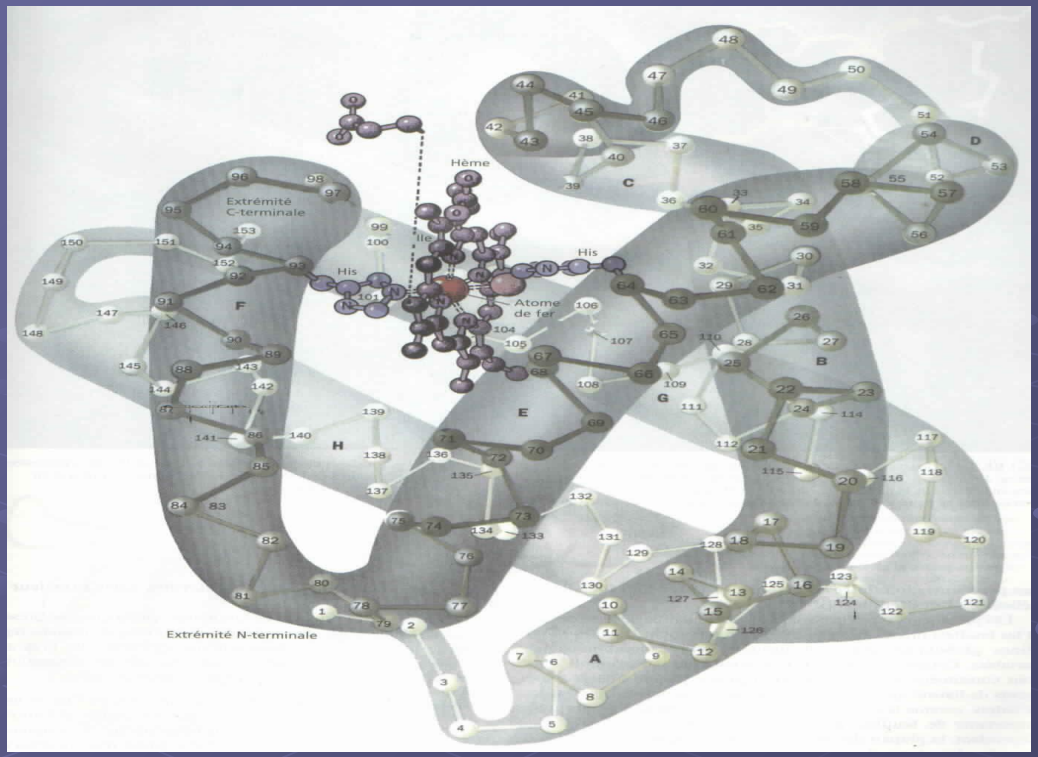


Figure 2. Courbe de Kaplan Meyer : décès toutes causes des patients sortis de l'hôpital avec une TnT Hs augmentée ou non à l'arrivée et des patients avec IDM [D'après C. Meune *et al. Clin Chem* 2012 ; doi:10.1373/clinchem.2011.178053].

l'élévation de Troponine, aussi faible soit-elle, conserve une importance pronostique à long terme.



Myoglobine

(1978)

- hétéroprotéine cytosolique
- PM =17 800
- sujets sains: 6-80 ug/l

- 1ère protéine à être libérée dans le sang
- 1ère à être éliminée : en 24H après IDM

marqueur le plus précoce (2 à 3h), sensibilité +++

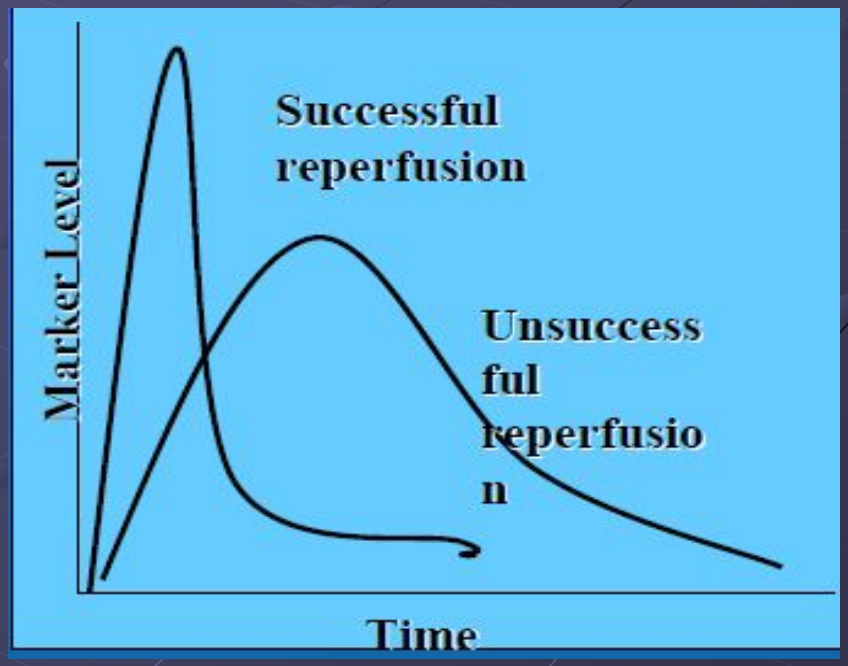
Inconvénients : absence de spécificité
élimination exclusivement urinaire.

Myoglobine

- **VPN intéressante : diagnostic d'exclusion de l'IDM (98%)**

- **Diagnostic d'une récidive précoce**

- **Suivi de reperfusion**



DOSAGE :Techniques immunoturbidimétriques, IECL, immunonéphélométriques, immunoenzymologiques

CK MB

- *Structure* : 2 S/U , PM = 87 000 , 3 isoenzymes ≠ CK MM, MB, BB

- *Distribution* :

Muscle	99 % CK MM	1% CK MB
Myocarde	60-85 % CK MM	15-40 % CK MB
Plasma	CK MM > 95 %	CK MB < 5 %

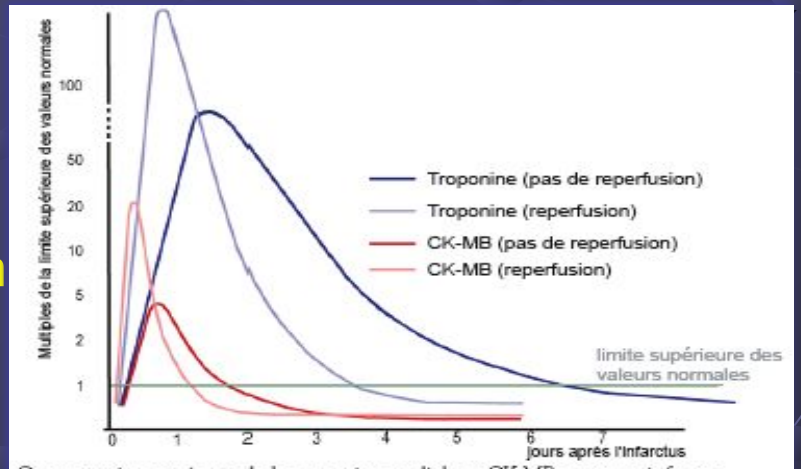
Méthodes dosage : immunoinhibition**, immunométrique**

Diagnostic IDM (si troponine indisponible)

- Lower initial sensitivity repeat testing at 3 h after –sensitivity 88%
- CK-MB has excellent specificity (97–99%)

Diagnostic d'une récidive

Suivi de reperfusion



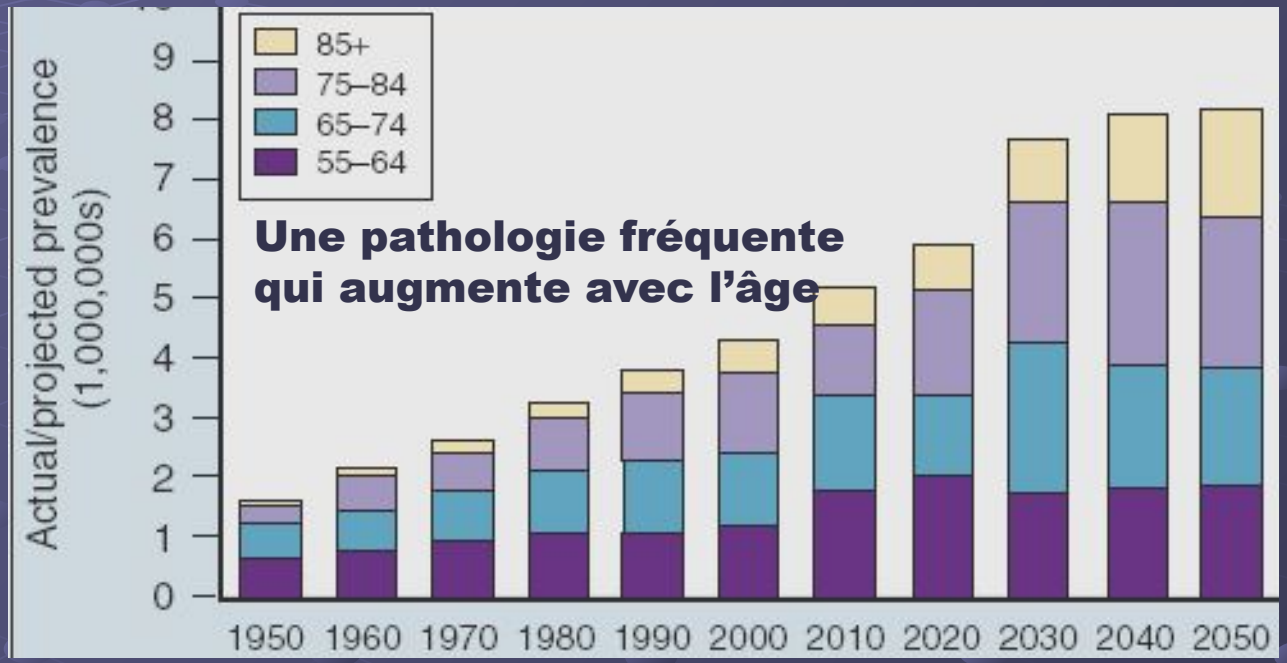
Concentrations typiques de la troponine cardiale et CK-MB après un infarctus.

Les marqueurs tombés en désuétude (abandonnés)

- L'évolution rapide des marqueurs cardiaques notamment en terme de spécificité diagnostique a relégué les marqueurs enzymatiques classiques à des rôles subalternes dans le diagnostic cardiologique.
- Ils figurent encore dans la nomenclature des actes biologiques mais doivent être considérés comme non prioritaires dans le diagnostic cardiologique.
  - **ASAT ,LDH ,CK,CK-MB activitaire**

BNP/NT-proBNP et INSUFFISANCE CARDIAQUE

problème majeur de santé publique



Causes : • Coronaropathie

• Infarctus du myocarde

• HTA

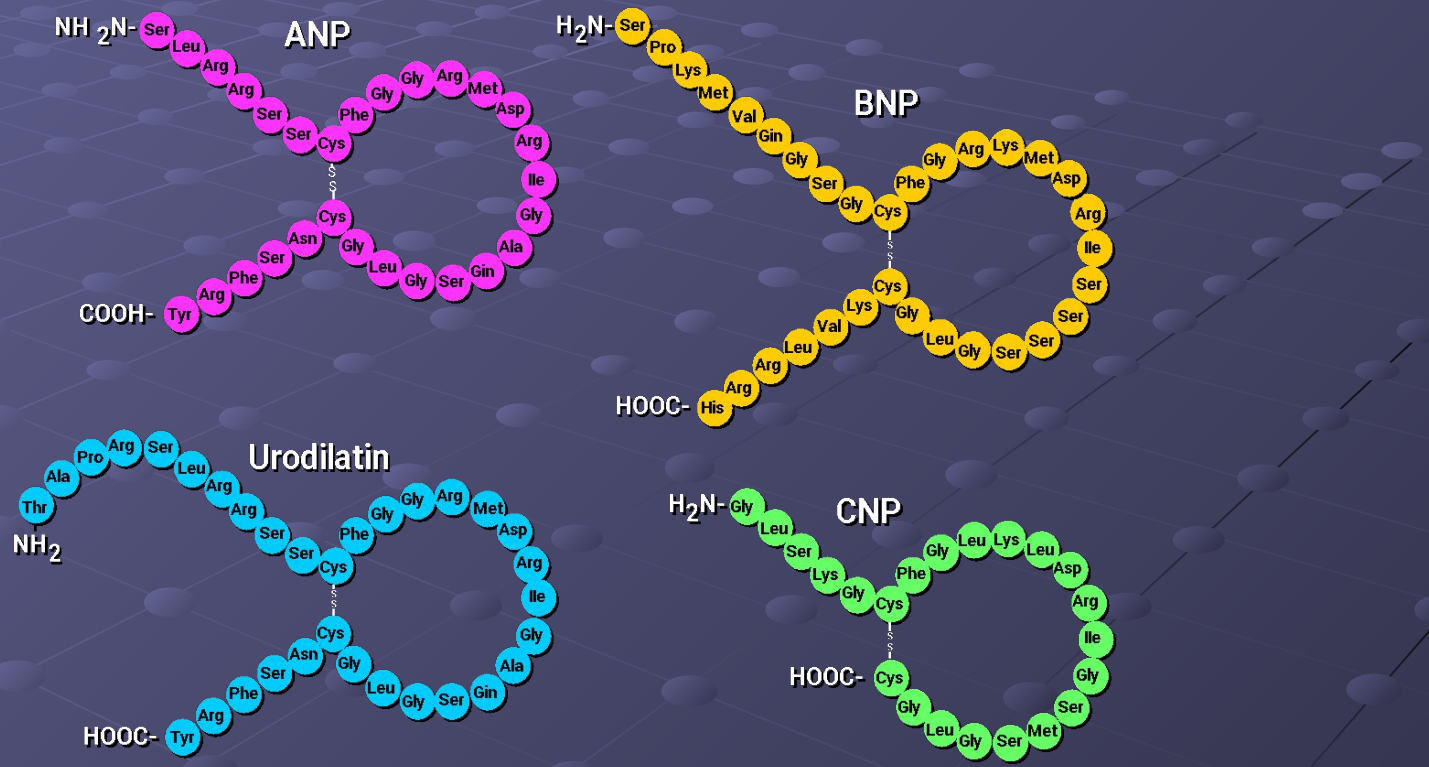
• Diabète

• Cardiopathie valvulaire

• Myocardiopathie, myocardite

La famille des peptides natriurétiques

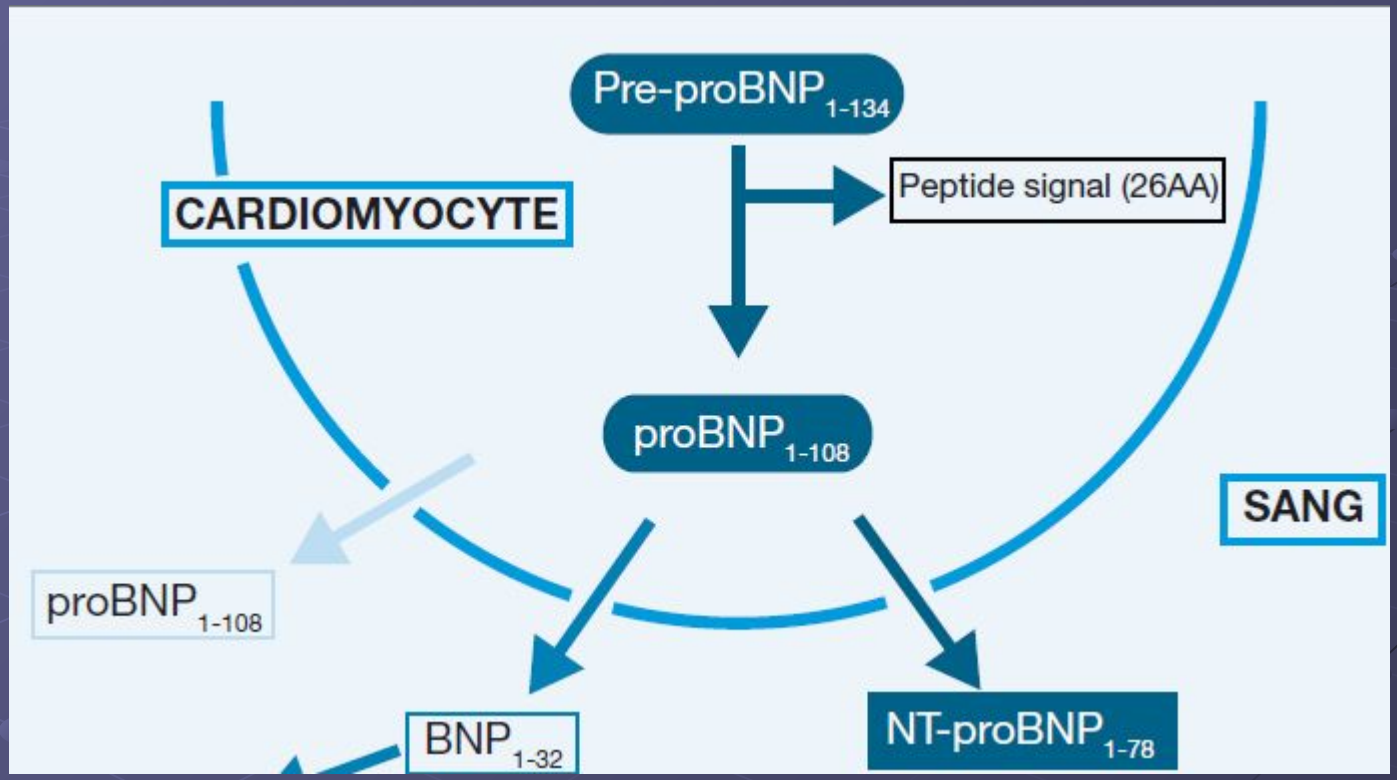
Anneau de 17 AA fermé par un pont disulfure
(activité biologique)



1983: ANP 1988 : BNP 1990: CNP 2002: urodilatin

biomarqueur cardiaque le plus documenté

Synthèse du BNP et du NT-proBNP



Libération par étirement des cardiomyocytes

BNP: Rôles

Embolie pulmonaire

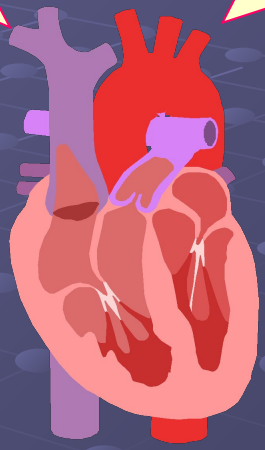
HTA

Altération Myocarde

1

Dilatation VD

Dilatation VG



2 ↑ pression
↑ l'étirement des myocytes
élévation du stress pariétal

3

BNP

4

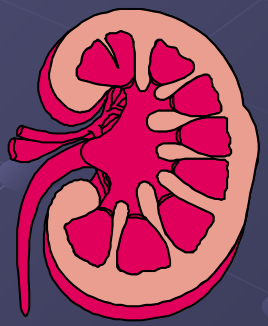
↑ diurèse
↑ natriurèse

"effet furosémide"

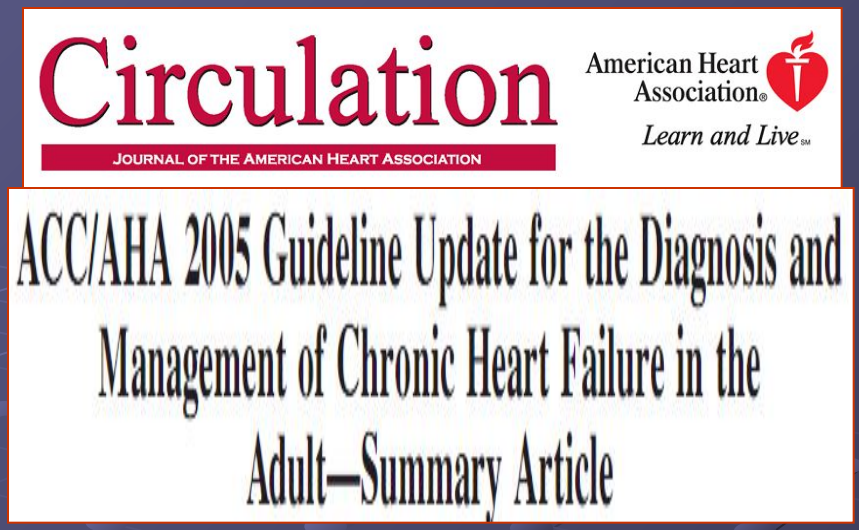
vasodilatation : **" effet nitré "**

Inhibition du SRAA

" effet IEC"



outils diagnostics



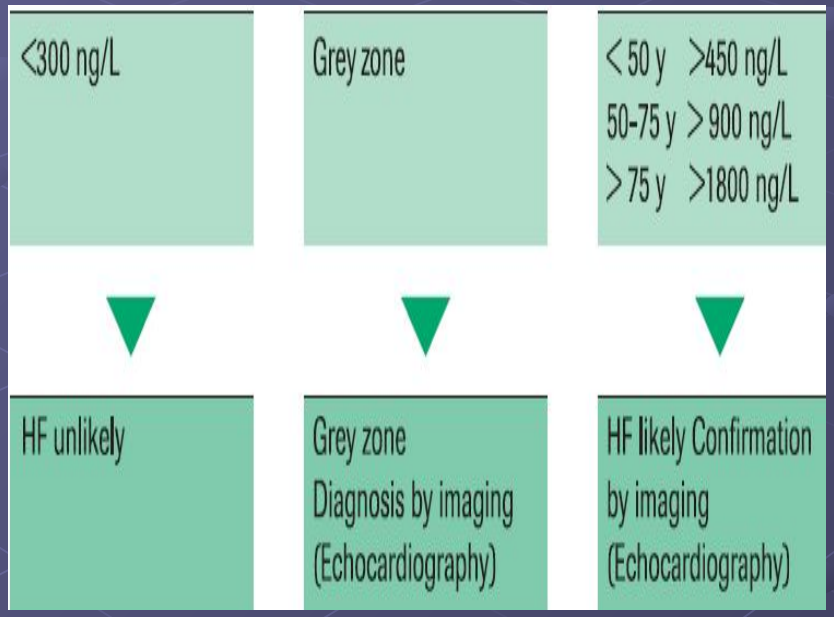
- **Symptômes cliniques**
- **Outils non invasifs :**
  - radiographie thoracique
  - Électrocardiogramme (ECG)
  - électrocardiographie Doppler
  - **Marqueurs biochimiques : NT-proBNP/(BNP)**
- **Outils invasifs :**
  - cathétérisme cardiaque

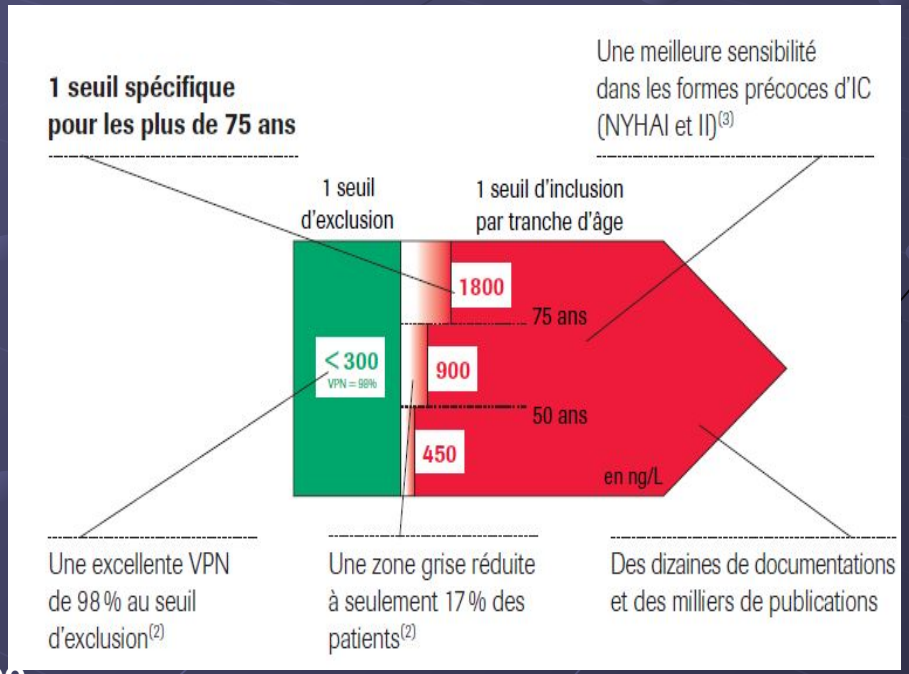
Dosage intégré dans les recommandations pour la stratégie diagnostique d'insuffisance cardiaque

Guidelines on the diagnosis and treatment of acute heart failure. European Society of Cardiology (2005)

- BNP and NT-proBNP are **used to exclude and/or identify congestive HF in patients admitted for dyspnoea** to the emergency departement. And have a good NPV to exclude HF.
- Decision **cut points of 300 pg/ml for NT-proBNP** and **100 pg/ml for BNP** have been proposed.

Diagnostic différentiel d'une dyspnée aigue





valeur élevée n'élimine pas une pathologie associée

Thygesen et al *Eur H J Advance Access* published February 2, 2011

(2) Januzzi et al. Eur Heart J 2006; 27:330 • (3) Prontera C. Clin Lab Med 2004;42:37-44

Directives ESC 2016, les PN sont recommandés en tant que paramètres diagnostics

Recommendations	Class	Level
Upon presentation a measurement of plasma natriuretic peptide level (BNP, NT-proBNP or MR-proANP) is recommended in all patients with acute dyspnoea and suspected AHF to help in the differentiation of AHF from non-cardiac causes of acute dyspnoea.	I	A
At admission in all patients presenting with suspected AHF, the following diagnostic tests are recommended:		
a. 12-lead ECG;	I	C
b. chest X-ray to assess signs of pulmonary congestion and detect other cardiac or non-cardiac diseases that may cause or contribute to the patient's symptoms;	I	C
c. the following laboratory assessments in the blood: cardiac troponins, BUN (or urea), creatinine, electrolytes (sodium, potassium), glucose, complete blood count, liver function tests and TSH.	I	C
Echocardiography is recommended immediately in haemodynamically unstable AHF patients and within 48 hours when cardiac structure and function are either not known or may have changed since previous studies.	I	C

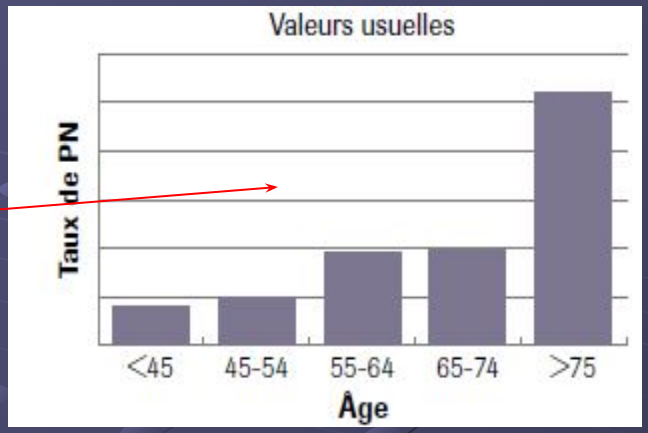
www.escardio.org/guidelines European Heart Journal (2016) 37, 2129-2200 - doi:10.1093/eurheartj/ehw 128

EUROPEAN SOCIETY OF CARDIOLOGY®

Ponikowski P et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure

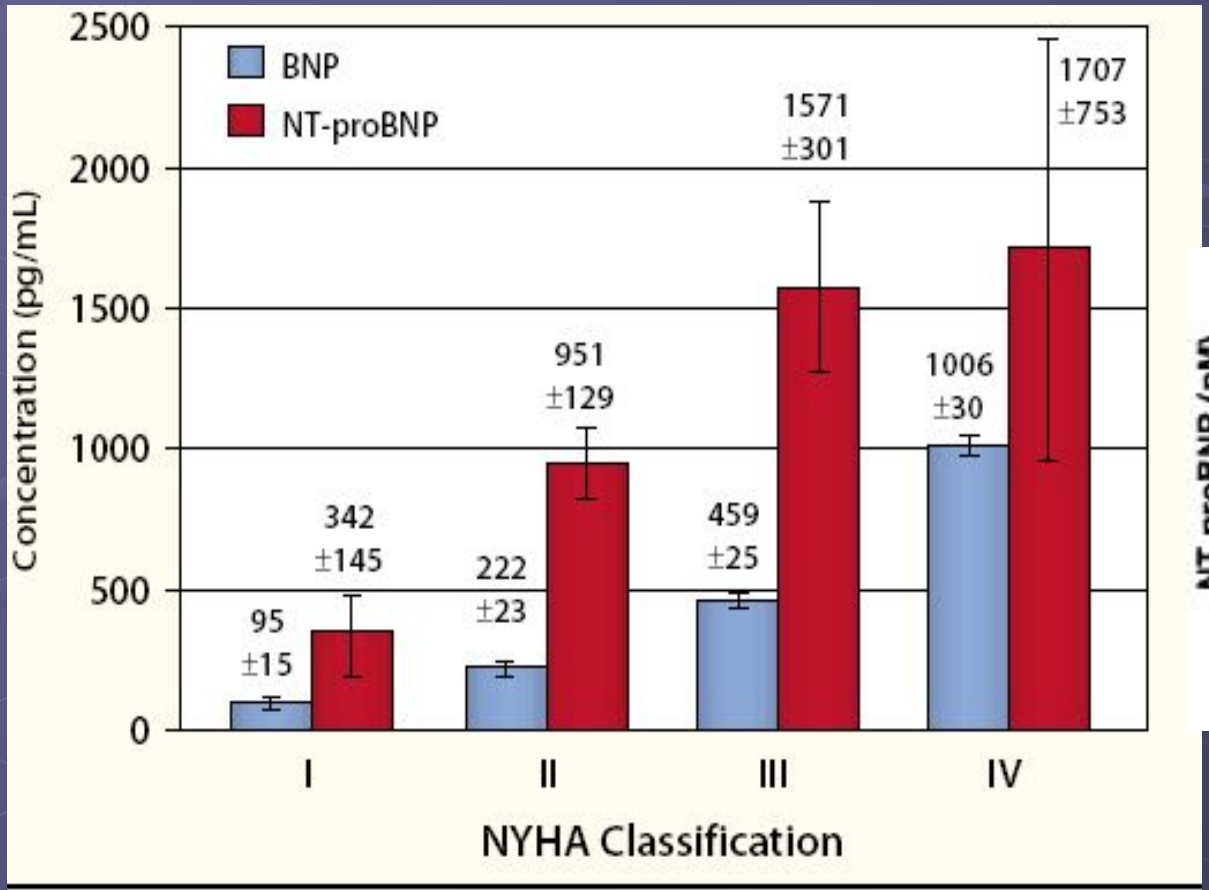
Variations des PN physiologiques et pathologiques

	NT-proBNP	Importance	Nécessité
Sexe féminin	Diminution	Faible	Aucune adaptation
Age	Augmentation	Importante	A mentionner & adapter valeur seuil
Obésité	Diminution	Modérée	A mentionner. Aucune adaptation ?
Affection pulmonaire	Augmentation	Importante	A mentionner. Aucune adaptation ?
Insuffisance rénale	Augmentation	Extrême	A mentionner Créatinémie à mesurer Adapter valeur seuil

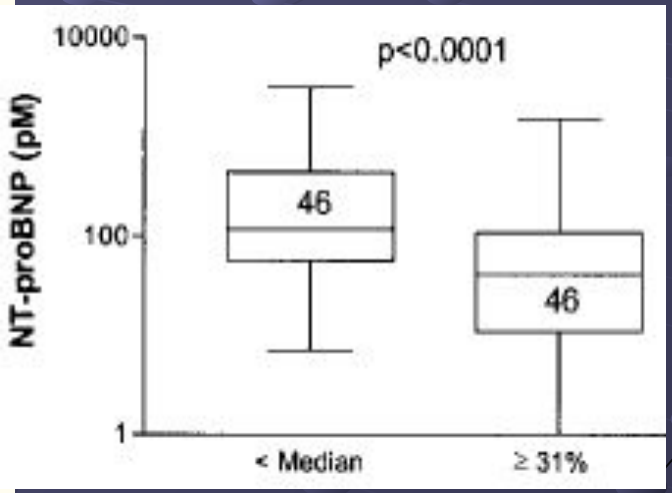


Hogenhuis J et Al. Eur J Heart Fail 2005;7:81–6

BNP et NT proBNP
Marqueurs diagnostiques de l ’insuffisance cardiaque



re 3. *Relationship between B-type natriuretic peptide (BNP) and N-terminal (NT)-proBNP and New York Heart ciation (NYHA) functional classification. Data from Roche Diagnostics[23] and Biosite Inc.[24]*

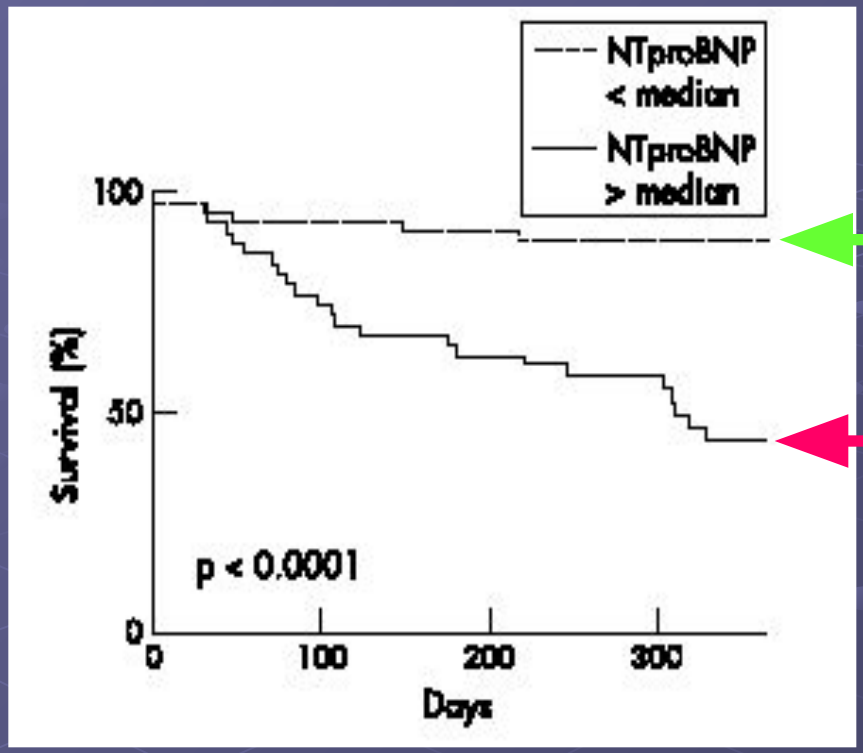


FEVG

corrélation entre l’augmentation des PN et la sévérité de l’IC,NYHA classification et FEVG.

pronostic de morbimortalité

Temps jusqu'au décès ou ré hospitalisation



NT-proBNP < 2994 pg/ml

NT-proBNP > 2 994 pg/ml

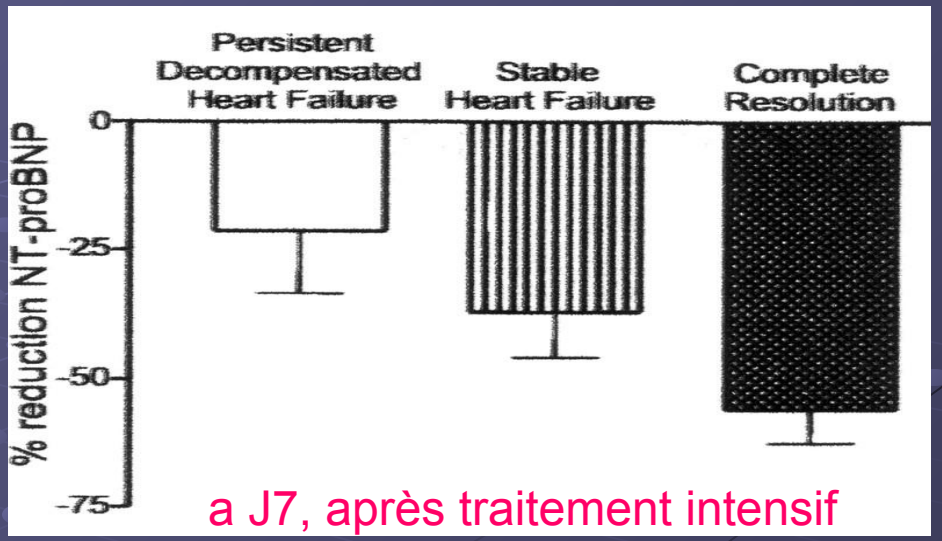
Fisher C et al. Heart 2003; 89 (8):879-81

NT-proBNP = facteur prédictif de l'évolution de l' IC chronique

Suivi de l'efficacité thérapeutique

Heart Failure Monitoring

⇒ Décroissance du NT-proBNP corrélée à l ' évolution clinique



Bayés-Genis A et al., Eur J Heart Fail, 2004

- NT-proBNP helps to identify patients at risk of adverse outcomes ✓
- Reduction in NT-proBNP is associated with improved clinical outcomes ✓

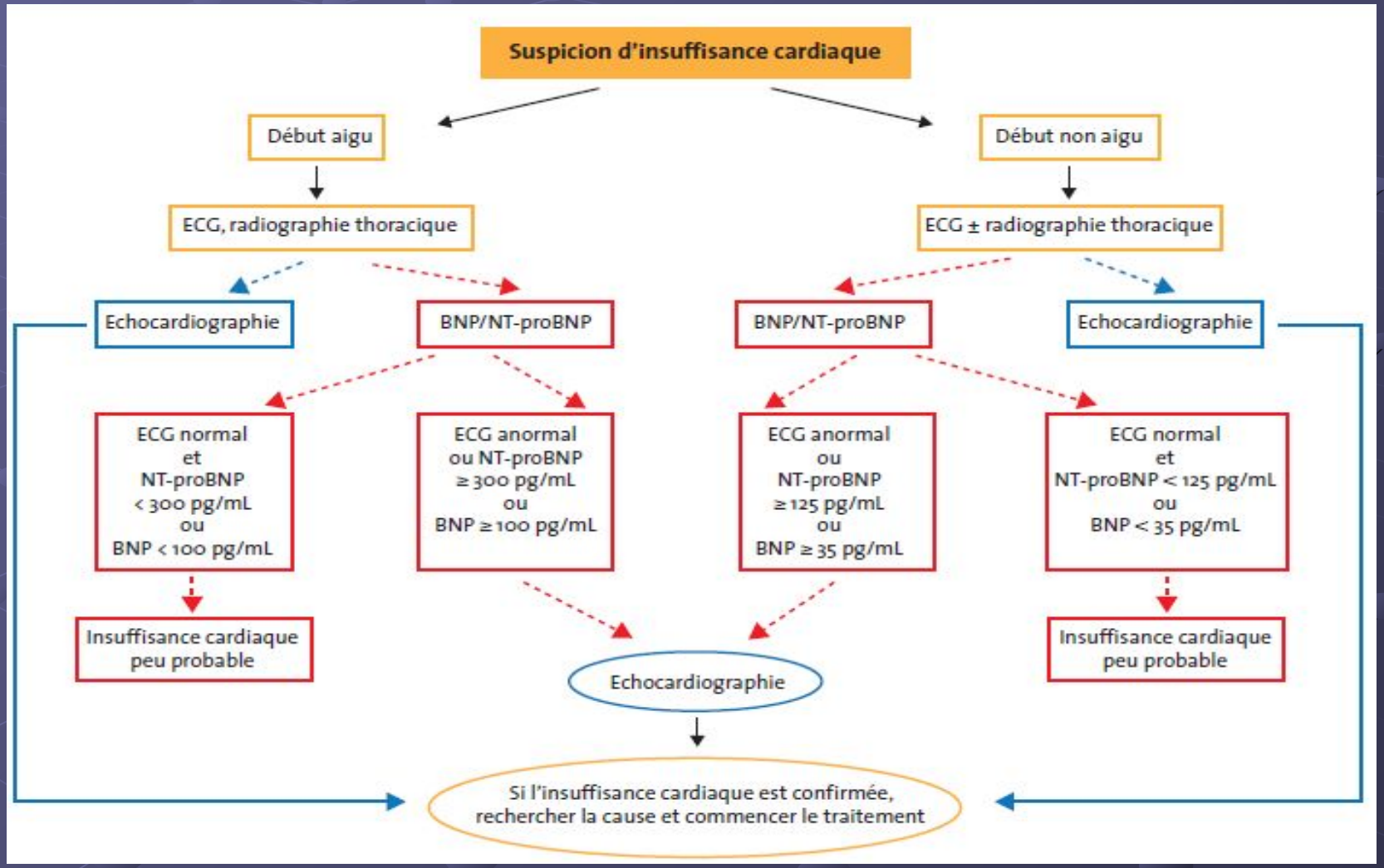
Berger et al., J Am Coll Cardiol 2010, 55(7): 645–53

Mortalité élevée si, au cours du TRT, les PN ne diminuent pas ou qu'ils augmentent (respectivement 88% et 70 % de décès).

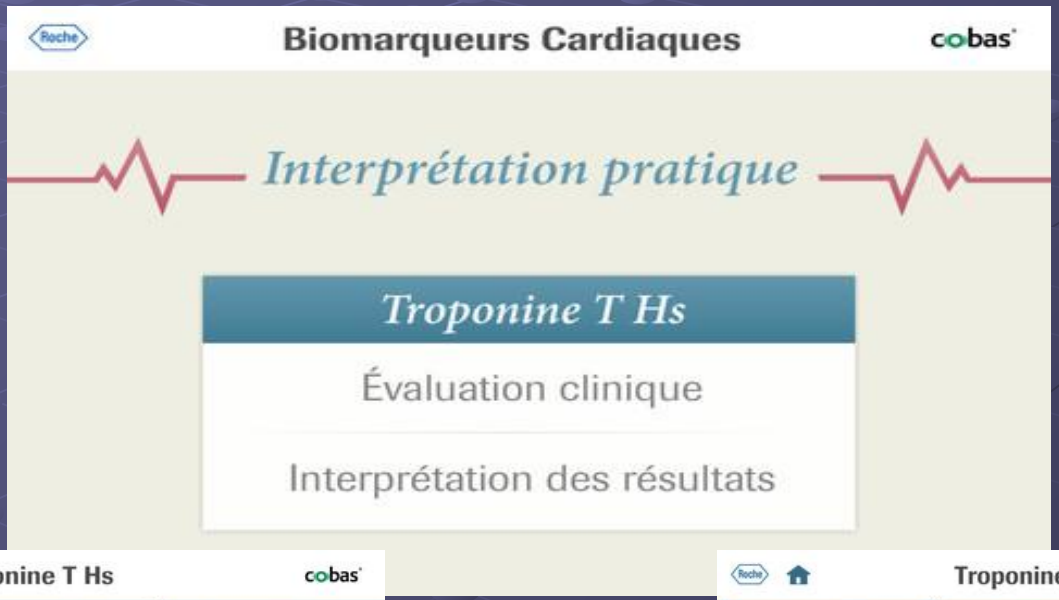
J Am Coll Cardiol, 2008 ; 52 : 997-1 003.

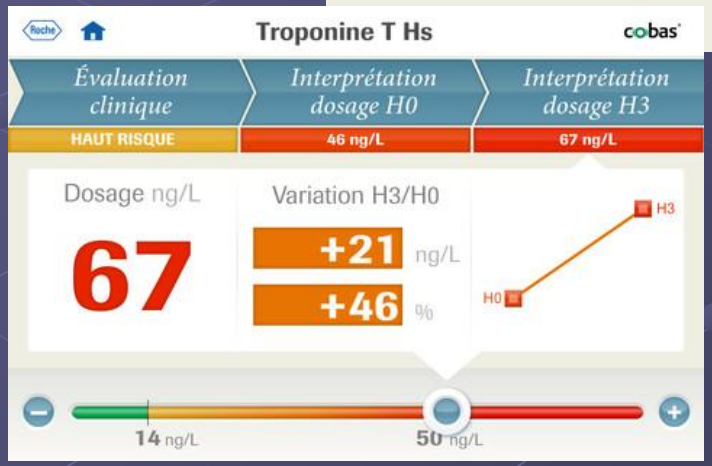
European Heart Journal (2012) 33, 1787–1847
doi:10.1093/eurheartj/ehs104

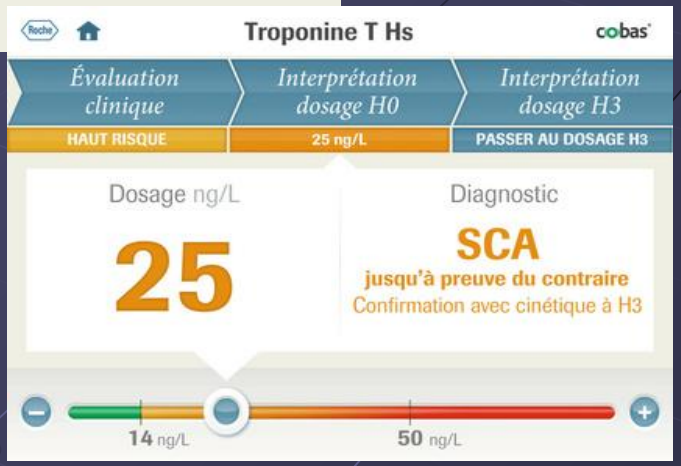
ESC Guidelines for the diagnosis of acute and chronic heart failure 2012



Application ***BioCardio*** pour interpréter facilement la **Troponine T Hs** dans le cadre d'une suspicion de Syndrome Coronarien Aigu non ST+, recommandations 2011 (taux et variation entre l'admission et la 3ème heure). **Gratuit** offert par les laboratoires ROCHE Diagnostics **disponible en téléchargement** sur **l'Apple store.**







Conclusion

Les biomarqueurs sont essentiels dans la démarche diagnostique et pronostique en cardiologie d'urgence

Concernant les SCA la troponine reste le marqueur de choix pour le diagnostic et son utilisation obéit à des recommandations.

Les autres peuvent avoir une utilité complémentaire.

1 COURS,
1 HISTOIRE !!!!!!

Une histoire de
…. …..Cœur !

شُكْرًا